

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004年1月22日 (22.01.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/006919 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/4415,
31/22, 31/366, 31/40, 31/675, 45/00, A61P 3/06, 7/02,
9/00, 9/10, 9/10101, 25/16, 25/28, 43/00

(TORIZUMI, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒103-8426 東京都 中
央区 日本橋本町3丁目5番1号 三共株式会社内 Tokyo
(JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/008674

(74) 代理人: 大野 彰夫, 外(OHNO, Akio et al.); 〒140-8710
東京都 品川区 広町1丁目2番58号 三共株式会社内
Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2003年7月8日 (08.07.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-202121 2002年7月11日 (11.07.2002) JP
特願2002-343586
2002年11月27日 (27.11.2002) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株
式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒
103-8426 東京都 中央区 日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo
(JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 近藤 達仁
(KONDO, Tatsuhito) [JP/JP]; 〒103-8426 東京都 中央
区 日本橋本町3丁目5番1号 三共株式会社内 Tokyo
(JP). 高木 郁夫 (TAKAGI, Ikuo) [JP/JP]; 〒103-8426
東京都 中央区 日本橋本町3丁目5番1号 三共株式
会社内 Tokyo (JP). 中山 正人 (NAKAYAMA, Masato)
[JP/JP]; 〒103-8426 東京都 中央区 日本橋本町3丁
目5番1号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 鳥住 保博

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITION FOR MITIGATING BLOOD LIPID OR LOWERING BLOOD HOMOCYSTEIN

(54) 発明の名称: 血中脂質改善又は血中ホモシステイン低下のための医薬組成物

(57) Abstract: A safe drug for mitigating blood lipid and for reducing the amount of blood homocysteine. It is a medicinal compo-
sition containing an HMG-CoA reductase inhibitor and a pyridoxine compound.

(57) 要約: [課題] 血中脂質を改善する安全な薬剤及び血中ホモシステイン量を低下させる安全な薬剤を提供す
ること。 [解決手段] HMG-CoAリダクターゼ阻害剤とピリドキシン類とを含有する医薬組成物。

WO 2004/006919 A1

明 細 書

血中脂質改善又は血中ホモシステイン低下のための医薬組成物

〔技術分野〕

本発明は、HMG-C o Aリダクターゼ阻害剤とピリドキシン類とを含有する医薬組成物（特に、血中脂質若しくは血中高ホモシステインを改善するための医薬組成物）に関する。

〔背景技術〕

古くから「ヒトは血管とともに老いる」と言われてきたが、近年、動脈硬化の独立した危険因子として血中ホモシステイン量の増加が注目され、広く知られるようになってきた。

ホモシステインは、必須アミノ酸の一つであるメチオニンの代謝過程で生成するアミノ酸であるが、遺伝的素因、ビタミン補因子（葉酸、ビタミン B6、ビタミン B12）の欠乏、加齢、性、腎機能低下、糖尿病、その他の疾患、薬剤、喫煙等により、血中ホモシステイン量が上昇することが判っており（Progress in Medicine, Vol.19 No.8, 1999 p.49-52）、この症状は高ホモシステイン血症と呼ばれている。現在のところ、高ホモシステイン血症に対する治療として、ホモシステイン代謝を円滑にすすめるための葉酸投与を第一段階治療とし、第二段階としてビタミン B6 とビタミン B12 の投与が行われている（Progress in Medicine, Vol.19 No.8, 1999 p.52-53）。

一方、スタチン剤は、生体においてHMG-C o Aリダクターゼを特異かつ拮抗的に阻害して血中コレステロール量を低下させる薬物であるが、血中ホモシステイン量に与える影響については、

1) 16例の高コレステロール血症患者にプラバスタチンを8週間投与した結果、血中ホモシステイン量を減少させたという報告（日経メディカル 2001 年 11 月号 p73）、

2) ロバスタチンを1年間投与した20705例において、血中ホモシステイン量が平均3.7%減少した(偽薬群では1.9%減少)という報告(Circulation, Vol.105 No.15, 2002, p1778)、

3) 7例の心血管疾患患者で、3例にアトルバスタチンを、残り4例にシンバスタチンを6週間投与した結果、血中ホモシステイン量はアトルバスタチン投与群で増加、シンバスタチン群で減少したという報告(31st Hemophilia Symposium Hamburg 2000, p258)、

があり、必ずしも明確な結論は得られていない現状と言える。

また、動脈硬化症の進展リスクを防止又は軽減するために、スタチン剤と葉酸の併用療法が開示されている(WO 97/38694)。

なお、現在のところ、スタチン剤とピリドキシン類の併用に関する文献は、WO 97/38694の17頁において、スタチン剤と葉酸に加え、HMG-CoAシンセターゼ阻害剤、スクワレンエポキシダーゼ阻害剤、スクワレンシンセターゼ阻害剤、ACAT阻害剤、プロブコール、ナイアシン、フィブレート、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸吸着剤、LDL受容体誘導剤、ビタミンB6、ビタミンB12、アスピリン、ベータブロッカー、ビタミンC、ビタミンE及びベータカロチンから選ばれるものを含む、と記載されている。

しかし、WO 97/38694には本発明のHMG-CoAシンセターゼ阻害剤とピリドキシン類の2剤併用に関する記載はなく、また、本発明の効果、すなわち本発明の血中脂質の顕著な改善作用及び血中ホモシステイン量の顕著な低下作用の発現に関して、何ら記載も示唆もない。

また、WO 02/43659号には、心臓血管疾患のリスクを低減するための栄養補助食品として、HMG-CoAリダクターゼ阻害剤(スタチン剤)と7種のサプリメント(ω -3脂肪酸、ビタミンE、ビタミンC、ビタミンB6、ビタミンB12、葉酸、カルシウム)を配合した組成物が開示されている。しかしながら、これは、個々の成分の公知薬効すなわち、スタチン及び ω -3脂肪酸が血清脂質を改善し、ビタミンE及びCが抗酸化作用を有し、葉酸とビタミンB6及びB12の組み合わせが血中ホモシステインレベルを減少させ、カルシウムが血圧を低下させるために心臓

血管系の健康に有用であるという推測に基づいて考案された組成物であり、具体的な試験データ等の開示はなされておらず、したがって、WO 02/43659号にも本願発明の効果、すなわち本発明の血中脂質の顕著な改善作用及び血中ホモシステイン量の顕著な低下作用の発現に関して、何ら記載も示唆もない。

[発明の開示]

本発明者らは、血中脂質を改善する安全な薬剤及び血中ホモシステイン量を低下させる安全な薬剤を見出すべく鋭意研究を重ねた結果、HMG-C o Aリダクターゼ阻害剤とピリドキシン類との併用で、顕著な血中脂質改善作用及び血中ホモシステイン量の低下作用が発現することを見出し、本発明を完成させるに至った。

本発明は、

(1) HMG-C o Aリダクターゼ阻害剤とピリドキシン類とを含有する医薬組成物に関する。

上記のうち、医薬組成物は、

(2) 血中脂質若しくは血中高ホモシステイン量を改善するための、(1)に記載された組成物、

(3) HMG-C o Aリダクターゼ阻害剤がプラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン及びロスバスタチンからなる群から選ばれる1種又は2種以上である、

(1) 又は (2) に記載された組成物、

(4) HMG-C o Aリダクターゼ阻害剤がプラバスタチン、シンバスタチン又はアトルバスタチンからなる群から選ばれる1種又は2種以上である、(1) 又は (2) に記載された組成物、

(5) HMG-C o Aリダクターゼ阻害剤がアトルバスタチンである、(1) 又は (2) に記載された組成物、

(6) ピリドキシン類がピリドキシン、ピリドキサル、ピリドキサミン又はそれらの塩からなる群から選ばれる1種又は2種以上である、(1) 乃至 (5) から

選択されるいずれか 1 に記載された組成物、

(7) ピリドキシン類がピリドキシン又はその塩である、(1) 乃至 (5) から選択されるいずれか 1 に記載された組成物、

(8) HMG-C o A リダクターゼ阻害剤がアトルバスタチン又はその塩であり、ピリドキシン類がピリドキシン又はその塩である、(2) に記載された組成物、

(9) 血中脂質を改善するための、(1) 乃至 (8) から選択されるいずれか 1 に記載された組成物、

(10) 血中高ホモシステイン量を改善するための、(1) 乃至 (8) から選択されるいずれか 1 に記載された組成物、

(11) 血中高ホモシステイン量に起因する疾病を治療または予防するための、(1) 乃至 (8) から選択されるいずれか 1 項記載された組成物、

(12) 高脂血症、動脈硬化、虚血性心疾患、心筋梗塞、血栓症、末梢血管障害、Burger 病、Raynaud 病、脳梗塞、脳循環不全、老年性痴呆、アルツハイマー病又はパーキンソン病を予防又は治療するための、(1) 乃至 (8) から選択されるいずれか 1 に記載された組成物、及び

(13) 高脂血症、動脈硬化、虚血性心疾患、心筋梗塞、血栓症、末梢血管障害、Burger 病、Raynaud 病、脳梗塞、脳循環不全、老年性痴呆、アルツハイマー病又はパーキンソン病を予防又は治療するための、(8) に記載された組成物

である。

更に、本発明は、

(14) HMG-C o A リダクターゼ阻害剤とピリドキシン類とを、同時に又は時間をおいて別々に投与することにより血中脂質若しくは血中高ホモシステイン量を改善するための、HMG-C o A リダクターゼ阻害剤とピリドキシン類との組み合わせ、及び

(15) 血中脂質若しくは血中高ホモシステイン量を改善するための、HMG-C o A リダクターゼ阻害剤とピリドキシン類との併用

を提供する。

更に、本発明は、

(16) HMG-C_oAリダクターゼ阻害剤とピリドキシン類とを、同時に又は時間において別々に投与することによる、血中脂質若しくは血中高ホモシステイン量を改善する方法

を提供する。

上記(16)のうち、好適な方法は、

(17) 血中脂質を改善するための、(16)に記載された方法、

(18) 血中高ホモシステイン量を改善するための、(16)に記載された方法、

(19) 血中高ホモシステイン量に起因する疾病を治療または予防するための、(16)に記載された方法、

(20) 高脂血症、動脈硬化、虚血性心疾患、心筋梗塞、血栓症、末梢血管障害、Burger病、Raynaud病、脳梗塞、脳循環不全、老年性痴呆、アルツハイマー病又はパーキンソン病を予防又は治療するための、(16)に記載された方法、

(21) HMG-C_oAリダクターゼ阻害剤とピリドキシン類とを含有する医薬組成物を投与することからなる、(16)乃至(20)から選択されるいずれか1に記載された方法、及び

(22) HMG-C_oAリダクターゼ阻害剤とピリドキシン類とを含有する医薬組成物を投与することからなる、(20)に記載された方法

である。

更に本発明は、

(23) HMG-C_oAリダクターゼ阻害剤とピリドキシン類とを含有する、血中脂質改善又は血中ホモシステイン低下のための医薬組成物を製造するための、HMG-C_oAリダクターゼ阻害剤及びピリドキシン類の使用

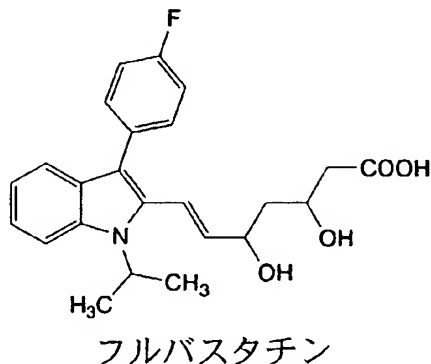
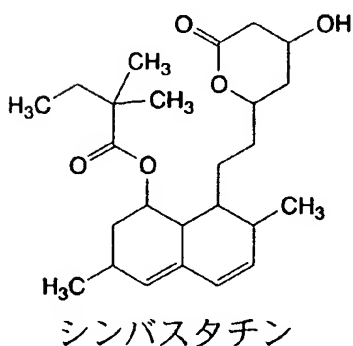
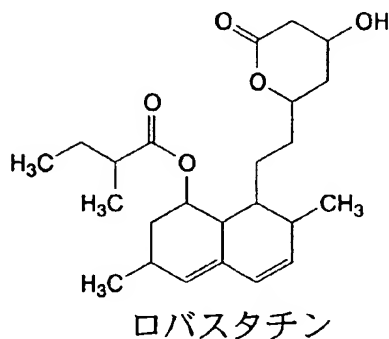
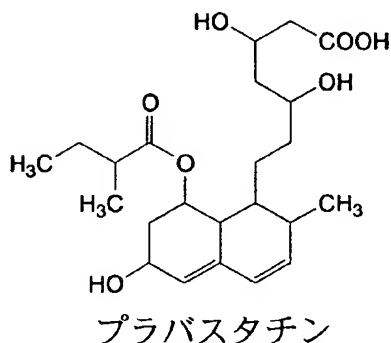
を提供する。

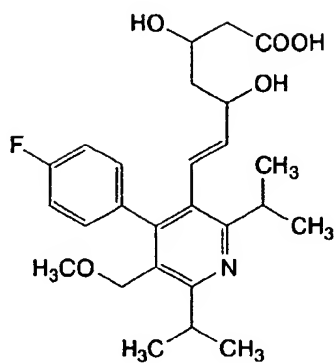
本発明の医薬組成物の成分の一つである「HMG-C_oAリダクターゼ阻害剤」

とは、コレステロール生合成系の律速酵素であるHMG（3-ヒドロキシ-3-メチルグリタリル）-CoA還元酵素を特異的かつ拮抗的に阻害する薬剤である。血中コレステロールを低下させることから、本来、高脂血症の治療剤として使用される。そのようなHMG-CoA還元酵素阻害剤としては、微生物由来の天然物質、それから誘導される半合成物質、及び全合成化合物のすべてが含まれ、例えば、特開昭57-2240号公報（USP4346227）に記載された、(+)-(3R, 5R)-3, 5-ジヒドロキシ-7-[(1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)-6-ヒドロキシ-2-メチル-8-[(S)-2-メチルブチリルオキシ]-1, 2, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-1-ナフチル]ヘプタン酸（以下、プラバスタチンと省略する。）、特開昭57-163374号公報（USP4231938）に記載された、(+)-(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-1, 2, 3, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-3, 7-ジメチル-8-[2-[(2R, 4R)-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル]エチル]-1-ナフチル(S)-2-メチルブチレート（以下、ロバスタチンと省略する。）、特開昭56-122375号公報（USP4444784）に記載された、(+)-(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-1, 2, 3, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-3, 7-ジメチル-8-[2-[(2R, 4R)-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル]エチル]-1-ナフチル 2, 2-ジメチルブチレート（以下、シンバスタチンと省略する。）、特表昭60-5,00015号公報（USP4739073）に記載された、(±)(3R', 5S', 6E)-7-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸（以下、フルバスタチンと省略する。）、特開平1-216974号公報（USP5006530）に記載された、(3R, 5S, 6E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-2, 6-ジ(1-メチルエチル)-5-メトキシメチルピリジン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸（以下、リバスタチンと省略する。）、特開平3-58967号公報（USP5273995）に記載された、(3R, 5S)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-フェニルアミノカルボニル-1

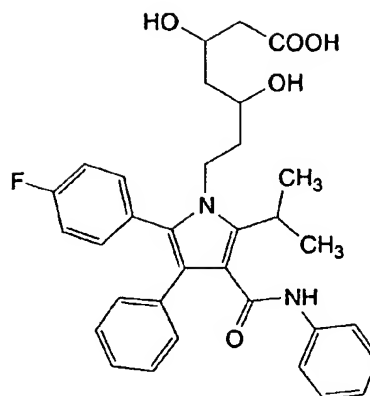
H-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシヘプタン酸（以下、アトルバスタチンと省略する。）、特開平1-279866号公報（USP 5854259及びUSP 5856336）に記載された、(E)-3, 5-ジヒドロキシ-7-[4'-(4''-フルオロフェニル)-2'-シクロプロピル-キノリン-3'-イル]-6-ヘプテン酸（以下、ピタバスタチンと省略する。）又は特開平5-178841号公報（USP 5260440）に記載された、(+)-(3R, 5S)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルフォニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6 (E)-ヘプテン酸（以下、ロスバスタチンと省略する。）のようなスタチン化合物を挙げることができる。また、本発明の医薬組成物の成分であるHMG-CoAリダクターゼ阻害剤は、上記HMG-CoAリダクターゼ阻害剤が記載されている公報に開示されている他のHMG-CoAリダクターゼ阻害剤も含有する。

以下に、HMG-CoAリダクターゼ阻害剤の代表的なものの平面構造式を示す。

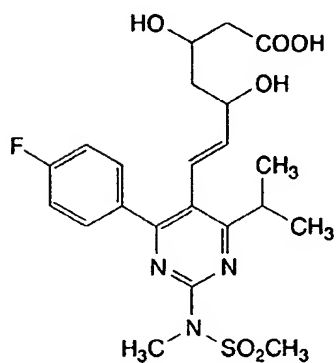




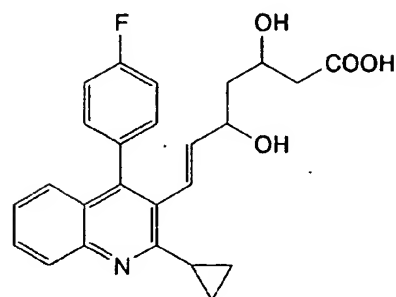
リバスタチン



アトルバスタチン



ロスバスタチン



ピタバスタチン

本発明における医薬組成物の成分の一つである、ピリドキシン類とは、ピリドキシン、ピリドキサル、ピリドキサミン又はそれらの塩のことであり、好適には、塩酸ピリドキシン、リン酸ピリドキサル又はリン酸ピリドキサミンであり、更に好適には、塩酸ピリドキシンである。

本発明において、含有される上記各成分は、薬理学上許容される塩として含有されていても良く、そのような塩としては、

成分が塩基性官能基を持つ場合には、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級有機スルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-ト

ルエンスルホン酸塩等のようなアリールスルホン酸塩；オルニチン酸塩、グルタミン酸塩のようなアミノ酸塩；及びフマル酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸のようなカルボン酸塩を挙げることができ、

成分が酸性官能基をもつ場合には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、 α -オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジル-フェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩を挙げる事ができ、例えばプラバスタチンの場合、好適にはプラバスタチンナトリウムであり、例えばアトルバスタチンの場合、好適にはアトルバスタチンカルシウム水和物である。

含有される各成分が水和物又は溶媒和物を形成する場合には、それら水和物又は溶媒和物を含有する医薬組成物も本発明に包含されるものである。

本発明において、「血中脂質を改善する」とは、血中脂質を臨床上意義のある程度に低下させることを意味し、即ち、血中トリグリセライドを低下させること、血中LDLを低下させること又は血中総コレステロールを低下させることを意味する。

本発明において、「血中高ホモシステイン量を改善する」とは、血中高ホモシステイン量の上昇を抑制すること、及び、血中高ホモシステイン量を減少させることを意味する。なお、血中高ホモシステイン量の上昇を引き起こすものとして、例えば、加齢、喫煙、ホモシステイン代謝に関わる栄養障害、薬剤性、腎機能低下、慢性腎不全、糖尿病、インスリン抵抗性、悪性腫瘍、甲状腺機能低下、悪性貧血等が挙げられる。

本発明において、「血中高ホモシステイン量に起因する疾病」とは、血中のホモシ

ステイン量が高まることに起因して発症する疾病であれば特に限定はないが、例えば、動脈硬化、虚血性心疾患、心筋梗塞、血栓症、末梢血管障害、Burger 病、Raynaud 病等の循環器疾患、脳梗塞、脳循環不全、老年性痴呆等の脳血管障害、アルツハイマー病、パーキンソン病等の神経系疾患等を挙げることができる。

なお、上記疾患初期においては際立った自覚症状はなく、自己判断は容易ではないが、本発明における「血中高ホモシステイン量に起因する疾病」に関わる自覚症状としては、例えば、頭痛、偏頭痛、めまい、しびれ又はしびれ感、四肢の冷感、肩こり等が挙げられる。従って、これら自覚症状に対して本発明の医薬組成物を使用することで、上記疾患を初期段階で治療することができる。

[発明の実施の形態]

本発明の医薬組成物に含まれるHMG-C o Aリダクターゼ阻害剤、例えば、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン又はロスバスタチンは、特開昭57-2240号公報(USP4346227)、特開昭57-163374号公報(USP4231938)、特開昭56-122375号公報(USP4444784)、特表昭60-500015号公報(USP4739073)、特開平1-216974号公報(USP5006530)、特開平3-58967号公報(USP5273995)、特開平1-279866号公報(USP5854259及びUSP5856336)又は特開平5-178841号公報(USP5260440)に記載の方法に従い、容易に製造することができる。

また、本発明の医薬組成物に含まれるピリドキシン類は市販されているもの入手するか、または公知の方法で製造したものを使用することができ、例えば塩酸ピリドキシンは、第14改正日本薬局方に収載されており容易に入手することができる。

本発明の「HMG-C o Aリダクターゼ阻害剤とピリドキシン類とを含有する医薬組成物」は、HMG-C o Aリダクターゼ阻害剤及びピリドキシン類とを必須の

成分として含有し、所望により、製剤化のための添加物を含有していてもよく、更に、HMG-C o Aリダクターゼ阻害剤とピリドキシン類との併用作用に悪影響を与えない範囲で他の成分を含有していてもよい。好適には、HMG-C o Aリダクターゼ阻害剤及びピリドキシン類のみを有効成分として含有し、更に製剤化のための添加物を含有する医薬組成物である。

本発明の医薬組成物の具体的な剤形としては、例えば、錠剤、細粒剤（散剤を含む）、カプセル、液剤（シロップ剤を含む）等をあげることができ、各剤形に適した添加剤や基材を適宜使用し、日本薬局方等に記載された通常の方法に従い、製造することができる。

上記各剤形において、その剤形に応じ、通常使用される各種添加剤を使用することもできる。

例えば、錠剤の場合、乳糖、結晶セルロース等を賦形剤として、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム又は酸化マグネシウム等を安定化剤として、ヒドロキシプロピルセルロース等をコーティング剤として、ステアリン酸マグネシウム等を滑沢剤として使用することができ、

細粒剤及びカプセル剤の場合、乳糖又は精製白糖等を賦形剤として、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム又は酸化マグネシウム等を安定化剤として、トウモロコシデンプン等を吸着剤として、ヒドロキシプロピルセルロース等を結合剤として、使用することができる。

上記各剤形において、必要に応じ、クロスボビドン等の崩壊剤；ポリソルベート等の界面活性剤；ケイ酸カルシウム等の吸着剤；三二酸化鉄、カラメル等の着色剤；安息香酸ナトリウム等の安定剤；pH調節剤；香料；等を添加することもできる。

本発明において、「併用」とは、二つ以上の有効成分を、同時に、又は時間をおいて別々に人体に投与する方法である。

本発明における医薬組成物を投与する際は、それぞれの成分を同時に又は時間をおいて別々に投与することが出来る。

上記の「同時に」投与するとは、全く同時に投与することの他、薬理学上許される程度に相前後した時間に投与することも含むものである。その投与形態は、ほぼ

同じ時間に投与できる投与形態であれば特に限定はないが、単一の組成物とであることが好ましい。

また上記の「時間をおいて別々に」投与するとは、異なった時間に別々に投与できる投与形態であれば特に限定はないが、例えば、1の成分を投与し、次いで、決められた時間後に、他の成分を投与する方法が挙げられる。

また、投与する組成物の成分が、合わせて3種以上ある場合には、「同時に又は時間をおいて別々に」投与するとは、それらの全てを同時に投与する方法、各々時間をおいて別々に投与する方法、2種以上を同時に投与し時間をおいて残りの薬剤を投与する方法、又は、2種以上を時間をおいて投与して、残りの薬剤を同時に投与する方法等を含む。

本発明の医薬組成物は、顕著な血中脂質改善作用及び血中ホモシステイン量の低下作用を有するので、血中脂質若しくは血中高ホモシステインを改善するための医薬として用いることができ、例えば、高脂血症、動脈硬化、虚血性心疾患、心筋梗塞、血栓症、末梢血管障害、Burger病、Raynaud病、脳梗塞、脳循環不全、老年性痴呆、アルツハイマー病又はパーキンソン病を予防又は治療するための医薬として用いることができる。

本発明において、HMG-C o Aリダクターゼ阻害剤の投与量は、HMG-C o Aリダクターゼ阻害剤の種類、剤形等により異なるが、通常、1日あたり1 mg乃至200 mgであり、好適には1日あたり5 mg乃至160 mgである。

本発明において、ピリドキシン類の投与量は、ピリドキシン類の種類、剤形等により異なるが、通常、1日あたり0.1 mg乃至1200 mgであり、好適には1日あたり1 mg乃至800 mgである。

本発明の医薬組成物が固形製剤の場合において含有される成分の重量％は、例えば、アトルバスタチン及びプラバスタチンの場合は通常、0.01乃至5％であり、好適には、0.05乃至3％であり、また、シンバスタチンの場合は通常、0.005乃至3％であり、好適には、0.03乃至2％であり、さらにまた、ピリドキシン類の重量％は通常、0.01乃至30％であり、好適には、0.1乃至20％

である。

本発明の医薬組成物が液剤の場合において含有される成分の量は、例えば、アトルバスタチン及びプラバスタチンの含有量は通常、0.01乃至10mg/mLであり、好適には、0.05乃至5mg/mLであり、またシンバスタチンの含有量は通常、0.005乃至5mg/mLであり、好適には、0.03乃至3mg/mLであり、さらにまた、ピリドキシン類の含有量は通常、0.1乃至20mg/mLであり、好適には、1乃至10mg/mLである。

〔発明を実施するための最良の形態〕

以下に、実施例等を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

〔実施例〕

〔実施例1〕 錠剤

(1) 成分

	6錠中(mg)	6錠中(mg)	6錠中(mg)
プラバスタチンナトリウム	20	—	—
シンバスタチン	—	10	—
アトルバスタチンカルシウム	—	—	20
塩酸ピリドキシン	100	100	—
リン酸ピリドキサル	—	—	60
酸化マグネシウム	400	400	400
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	140	140	140
結晶セルロース	120	120	120
コーンスターチ	140	140	140
ヒドロキシプロピルセルロース	60	60	60
クロスカルメロースナトリウム	15	15	15
ステアリン酸マグネシウム	25	25	25
トリアセチン	6	6	6
乳糖	適量	適量	適量
合計	1200	1200	1200

(2) 製法

上記成分及び分量をとり、日局製剤総則「錠剤」の項に準じて錠剤を製する。

[実施例 2] 細粒剤

(1) 成分

	3 包中(mg)	3 包中(mg)	3 包中(mg)
プラバスタチンナトリウム	20	—	—
シンバスタチン	—	10	—
アトルバスタチンカルシウム	—	—	20
塩酸ピリドキシン	100	100	—
リン酸ピリドキサル	—	—	60
酸化マグネシウム	400	400	400
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	140	140	140
精製白糖	1400	1400	1400
ステビア抽出生成物	15	15	15
トウモロコシデンプン	1200	1000	1100
ポリソルベート 80	80	80	80
ステアリン酸マグネシウム	25	25	25
乳糖	適量	適量	適量
合計	4300	4300	4300

(2) 製法

上記成分及び分量をとり、日局製剤総則「顆粒剤」の項に準じて細粒剤を製する。

〔実施例 3〕 カプセル剤

(1) 成分

	6 カプセル中 (mg)	6 カプセル中 (mg)	6 カプセル中 (mg)
プラバスタチンナトリウム	20	—	—
シンバスタチン	—	10	—
アトルバスタチンカルシウム	—	—	20
塩酸ピリドキシン	100	100	—
リン酸ピリドキサル	—	—	60
酸化マグネシウム	400	400	400
トウモロコシデンプン	600	400	500
ポリソルベート 80	50	50	50
ステアリン酸マグネシウム	25	25	25
乳糖	適量	適量	適量
カプセル	480	480	480
合計	2300	2300	2300

(2) 製法

上記成分及び分量をとり、日局製剤総則「顆粒剤」の項に準じて細粒剤を製した後、カプセルに充填して硬カプセル剤を製する。

〔実施例 4〕 シロップ剤

(1) 成分

	60mL 中(mg)	60mL 中(mg)	60mL 中(mg)
プラバスタチンナトリウム	20	—	—
シンバスタチン	—	10	—
アトルバスタチンカルシウム	—	—	20
塩酸ピリドキシン	100	100	—
リン酸ピリドキサル	—	—	60
安息香酸ナトリウム	240	240	240
クエン酸	60	60	60
白糖	1500	1500	1500
濃グリセリン	1800	1800	1800
ポリビニルアルコール	120	120	120
エタノール (95%)	500	9000	4500
塩酸	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量

(2) 製法

上記成分及び分量をとり、日局製剤総則「シロップ剤」の項に準じてシロップ剤を製した後、褐色ガラス瓶に充填してシロップ剤を製する。

[実施例 5] 錠剤

(1) 成分

	6 錠中 (mg)
アトルバスタチンカルシウム	20
塩酸ピリドキシン	100
酸化マグネシウム	400
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	140
結晶セルロース	120
コーンスターチ	140
ヒドロキシプロピルセルロース	60
クロスカルメロースナトリウム	15
ステアリン酸マグネシウム	25
トリアセチン	6
乳糖	適量
合計	1200

(2) 製法

上記成分及び分量をとり、日局製剤総則「錠剤」の項に準じて錠剤を製する。

[実施例 6] 細粒剤

(1) 成分

	3 包中 (mg)
アトルバスタチンカルシウム	20
塩酸ピリドキシン	100
酸化マグネシウム	400
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	140
精製白糖	1400
ステビア抽出生成物	15
トウモロコシデンプン	1200
ポリソルベート 80	80
ステアリン酸マグネシウム	25
乳糖	適量
合計	4300

(2) 製法

上記成分及び分量をとり、日局製剤総則「顆粒剤」の項に準じて細粒剤を製する。

〔実施例 7〕 カプセル剤

(1) 成分

	6 カプセル中 (mg)
アトルバスタチンカルシウム	20
塩酸ピリドキシン	100
酸化マグネシウム	400
トウモロコシデンプン	600
ポリソルベート 80	50
ステアリン酸マグネシウム	25
乳糖	適量
カプセル	480
合計	2300

(2) 製法

上記成分及び分量をとり、日局製剤総則「顆粒剤」の項に準じて細粒剤を製した後、カプセルに充填して硬カプセル剤を製する。

[実施例 8] シロップ剤

(1) 成分

	60mL 中 (mg)
アトルバスタチンカルシウム	20
塩酸ピリドキシン	100
安息香酸ナトリウム	240
クエン酸	60
白糖	1500
濃グリセリン	1800
ポリビニルアルコール	120
エタノール (95%)	500
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

(2) 製法

上記成分及び分量をとり、日局製剤総則「シロップ剤」の項に準じてシロップ剤を製した後、褐色ガラス瓶に充填してシロップ剤を製する。

[試験例]

[試験例 1] 血中脂質量の評価試験

(1) 被験物質

プラバスタチンナトリウムは三共株式会社製造のものを、シンバスタチン及びアトルバスタチンカルシウムは(株)ケムテックラボ製造のものを、塩酸ピリドキシンは日本ロッシュ(株)製造のものを使用した。

(2) 動物

試験動物としては、Covance Research Products Inc.からビーグル犬雄を5箇月齢で購入し、約1箇月間の検疫および馴化飼育後に使用した。

(3) 投与剤形、製剤の調整方法および製剤の保存方法

試験動物毎の体重をもとに算出した必要量の被験物質を、TORPAC社のゼラチンカプセル(1/2オンス)に充填した。充填後、カプセルは動物毎に区分されたケ

ースに入れ、投与時まで冷蔵保存した。

(4) 投与経路および投与期間

被験物質を充填したカプセルは、1日1回9:00～12:30の間に、試験動物に強制経口投与した。なお、試験動物は投与前2乃至3時間絶食させた。

投与期間は11日間とした。

(5) 被験試料の調製

カプセル投与前-14および-7日(投与開始前第2週および第1週)、投与後4日、8日、12日に、橈側皮静脈から約10mL採血した。なお、採血前約18時間、試験動物は絶食させた。

得られた血液を試験管にとり、室温で30分から1時間放置後、遠心分離(約1600×g、10分間)して得られた血清を用いた。

(6) 試験方法

検査結果は、総コレステロールは酵素的測定法、HDLはホモジニアス法、LDLは化学修飾酵素法、トリグリセライドは全酵素法を用いた。なお、測定には臨床化学自動分析装置(TBA-120FR、東芝製)を使用した。

(7) 試験結果

塩酸ピリドキシンと、プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン及びアトルバスタチンカルシウムそれぞれの各投与量における単剤および配合剤における各種血中脂質量を、投与2週間前および1週間前の各種血中脂質量の平均を100として換算して求めた。

得られた結果を表1から表6に示す。なお、各値とも1群5匹の平均値である。

表 1

被験物質(mg/Kg)	血中総コレステロールの変動率%		
	投与後4日	投与後8日	投与後12日
シンバスタチン(1)	94.8	94.1	92.4
塩酸ピリドキシン(50)	98.0	93.3	90.5
シンバスタチン(1)+塩酸ピリドキシン(50)	88.5	83.6	80.0

表 2

被験物質(mg/Kg)	血中 LDL の変動率%		
	投与後 4 日	投与後 8 日	投与後 12 日
シンバスタチン (1)	83.9	90.4	81.3
塩酸ピリドキシン (50)	101.7	95.0	91.4
シンバスタチン(1)+塩酸ピリドキシン(50)	83.0	70.4	70.4

表 3

被験物質(mg/Kg)	血中トリグリセライドの変動率%		
	投与後 4 日	投与後 8 日	投与後 12 日
シンバスタチン (1)	66.4	85.3	82.0
塩酸ピリドキシン (50)	83.8	86.7	81.2
シンバスタチン(1)+塩酸ピリドキシン(50)	50.1	54.4	65.1

表 4

被験物質(mg/Kg)	血中 LDL の変動率%		
	投与後 4 日	投与後 8 日	投与後 12 日
プラバスタチンナトリウム (2)	92.6	91.6	90.4
塩酸ピリドキシン (50)	101.7	95.0	91.4
プラバスタチン Na(2)+塩酸ピリドキシン(50)	50.1	54.4	65.1

表 5

被験物質(mg/Kg)	血中 LDL の変動率%		
	投与後 4 日	投与後 8 日	投与後 12 日
アトルバスタチンカルシウム (2)	82.4	82.1	83.6
塩酸ピリドキシン (50)	101.7	95.0	91.4
アトルバスタチン Ca(2)+塩酸ピリドキシン(50)	76.1	73.8	66.2

表 6

被験物質(mg/Kg)	血中トリグリセライドの変動率%		
	投与後 4 日	投与後 8 日	投与後 12 日
アトルバスタチンカルシウム (2)	77.2	86.3	86.4
塩酸ピリドキシン (50)	83.8	86.7	81.2
アトルバスタチン Ca(2)+塩酸ピリドキシン(50)	59.1	68.7	65.4

シンバスタチン、プラバスタチン又はアトルバスタチンとピリドキシンを組み合わせるにより、顕著な血中脂質の改善効果が発現した。

[試験例 2] 血中ホモシステイン量の評価試験

(1) 被験物質

アトルバスタチンカルシウムは(株)ケムテックラボ製造のものを、塩酸ピリドキシンは日本ロッシュ(株)製造のものを使用した。

(2) 動物

試験動物としては、Covance Research Products Inc. からビーグル犬雄を 5 箇月齢で購入し、約 1 箇月間の検疫および馴化飼育後に使用した。

(3) 投与剤形、製剤の調整方法および製剤の保存方法

試験動物毎の体重をもとに算出した必要量の被験物質を、TORPAC 社のゼラチンカプセル (1/2 オンス) に充填した。充填後、カプセルは動物毎に区分されたケースに入れ、投与時まで冷蔵保存した。

(4) 投与経路および投与期間

被験物質を充填したカプセルは、1 日 1 回 9:00~12:30 の間に、試験動物に強制経口投与した。なお、試験動物は投与前 2 乃至 3 時間絶食させた。

投与期間は 11 日間とした。

(5) 被験試料の調製

カプセル投与前 -14 および -7 日 (投与開始前第 2 週および第 1 週)、投与後 4 日、8 日、12 日に、橈側皮静脈から約 10 mL 採血した。なお、採血前約 18 時

間、試験動物は絶食させた。

得られた血液を試験管にとり、室温で30分から1時間放置後、遠心分離（約1600×g、10分間）して得られた血清を用いた。

（6）試験方法

血中ホモシステイン量は、現在臨床検査にて常用されているHPLC法を用いて求めた。

（試験結果）

アトルバスタチンカルシウムと、塩酸ピリドキシンそれぞれの各投与量における単剤および配合剤における血中ホモシステイン量を、投与2週間前および1週間前の血中ホモシステイン量の平均を100として換算して求めた。

得られた結果を表7に示す。なお、各値とも1群5匹の平均値である。

表7

被験物質 (mg/Kg)	血中ホモシステイン量の変動率 (%)		
	投与後4日	投与後8日	投与後12日
アトルバスタチンカルシウム(2) +塩酸ピリドキシン(5)	97.4	101.2	93.0
アトルバスタチンカルシウム(2) +塩酸ピリドキシン(50)	90.8	89.0	85.7
比較例			
アトルバスタチンカルシウム (2)	107.6	106.3	106.9
塩酸ピリドキシン (5)	100.0	116.0	109.8
塩酸ピリドキシン (50)	101.4	111.5	103.0

アトルバスタチンカルシウムと塩酸ピリドキシンを組み合わせることにより顕著な血中ホモシステイン量の低下作用が発現した。

〔産業上の利用の可能性〕

本発明のHMG-CoAリダクターゼ阻害剤とピリドキシン類を含有する医薬組

成物は、優れた血中脂質改善作用及び血中ホモシステイン低下作用を有するので、高脂血症、動脈硬化、虚血性心疾患、心筋梗塞、血栓症、末梢血管障害、Burger 病、Raynaud 病等の循環器疾患、脳梗塞、脳循環不全、老年性痴呆等の脳血管障害、アルツハイマー病、パーキンソン病等の神経系疾患等の予防又は治療等に有用である。又、加齢、喫煙、ホモシステイン代謝に関わる栄養障害、薬剤性、腎機能低下、慢性腎不全、糖尿病、インスリン抵抗性、悪性腫瘍、甲状腺機能低下、悪性貧血等により発現する血中ホモシステイン量の上昇の予防又は治療に有用である。

請 求 の 範 囲

1. HMG-C o Aリダクターゼ阻害剤とピリドキシン類とを含有する医薬組成物。
2. 血中脂質若しくは血中高ホモシステイン量を改善するための、請求の範囲第1項に記載された組成物。
3. HMG-C o Aリダクターゼ阻害剤がプラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン及びロスバスタチンからなる群から選ばれる1種又は2種以上である、請求の範囲第1項又は第2項に記載された組成物。
4. HMG-C o Aリダクターゼ阻害剤がプラバスタチン、シンバスタチン又はアトルバスタチンからなる群から選ばれる1種又は2種以上である、請求の範囲第1項又は第2項に記載された組成物。
5. HMG-C o Aリダクターゼ阻害剤がアトルバスタチンである、請求の範囲第1項又は第2項に記載された組成物。
6. ピリドキシン類がピリドキシン、ピリドキサール、ピリドキサミン又はそれらの塩からなる群から選ばれる1種又は2種以上である、請求の範囲第1項乃至第5項から選択されるいずれか1項に記載された組成物。
7. ピリドキシン類がピリドキシン又はその塩である、請求の範囲第1項乃至第5項から選択されるいずれか1項に記載された組成物。
8. HMG-C o Aリダクターゼ阻害剤がアトルバスタチン又はその塩であり、

ピリドキシン類がピリドキシン又はその塩である、請求の範囲第2項に記載された組成物。

9. 血中脂質を改善するための、請求の範囲第1項乃至第8項から選択されるいずれか1項に記載された組成物。

10. 血中高ホモシステイン量を改善するための、請求の範囲第1項乃至第8項から選択されるいずれか1項に記載された組成物。

11. 血中高ホモシステイン量に起因する疾病を治療または予防するための、請求の範囲第1項乃至第8項から選択されるいずれか1項に記載された組成物。

12. 高脂血症、動脈硬化、虚血性心疾患、心筋梗塞、血栓症、末梢血管障害、Burger病、Raynaud病、脳梗塞、脳循環不全、老年性痴呆、アルツハイマー病又はパーキンソン病を予防又は治療するための、請求の範囲第1項乃至第8項から選択されるいずれか1項に記載された組成物。

13. 高脂血症、動脈硬化、虚血性心疾患、心筋梗塞、血栓症、末梢血管障害、Burger病、Raynaud病、脳梗塞、脳循環不全、老年性痴呆、アルツハイマー病又はパーキンソン病を予防又は治療するための、請求の範囲第8項に記載された組成物。

14. HMG-CoAリダクターゼ阻害剤とピリドキシン類とを、同時に又は時間をおいて別々に投与することにより血中脂質若しくは血中高ホモシステイン量を改善するための、HMG-CoAリダクターゼ阻害剤とピリドキシン類との組み合わせ。

15. 血中脂質若しくは血中高ホモシステイン量を改善するための、HMG-CoAリダクターゼ阻害剤とピリドキシン類との併用。

16. HMG-C_oAリダクターゼ阻害剤とピリドキシン類とを、同時に又は時間において別々に投与することによる、血中脂質若しくは血中高ホモシステイン量を改善する方法。

17. 血中脂質を改善するための、請求の範囲第16項に記載された方法。

18. 血中高ホモシステイン量を改善するための、請求の範囲第16項に記載された方法。

19. 血中高ホモシステイン量に起因する疾病を治療または予防するための、請求の範囲第16項に記載された方法。

20. 高脂血症、動脈硬化、虚血性心疾患、心筋梗塞、血栓症、末梢血管障害、Burger病、Raynaud病、脳梗塞、脳循環不全、老年性痴呆、アルツハイマー病又はパーキンソン病を予防又は治療するための、請求の範囲第16項に記載された方法。

21. HMG-C_oAリダクターゼ阻害剤とピリドキシン類とを含有する医薬組成物を投与することからなる、請求の範囲第16項乃至第20項から選択されるいずれか1項に記載された方法。

22. HMG-C_oAリダクターゼ阻害剤とピリドキシン類とを含有する医薬組成物を投与することからなる、請求の範囲第20項に記載された方法。

23. HMG-C_oAリダクターゼ阻害剤とピリドキシン類とを含有する、血中脂質改善又は血中ホモシステイン低下のための医薬組成物を製造するための、HMG-C_oAリダクターゼ阻害剤及びピリドキシン類の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08674

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ A61K31/4415, 31/22, 31/366, 31/40, 31/675, 45/00, A61P3/06, 7/02, 9/00, 9/10, 9/10 101, 25/16, 25/28, 43/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ A61K31/4415, 31/22, 31/366, 31/40, 31/675, 45/00, A61P3/06, 7/02, 9/00, 9/10, 9/10 101, 25/16, 25/28, 43/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1926-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2003 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/43659 A2 (Smithkline Beecham Corp.), 06 June, 2002 (06.06.02), Full text & AU 2002036511 A	1-14, 23
X	WO 97/38694 A1 (Merck & Co., Inc.), 23 October, 1997 (23.10.97), Full text & JP 2000-508659 A & EP 904082 A1	1-14, 23
X	WO 99/20110 A1 (Merck & Co., Inc.), 29 April, 1999 (29.04.99), Full text & JP 2001-520174 A & EP 1024696 A1	1-14, 23
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 04 August, 2003 (04.08.03)		Date of mailing of the international search report 19 August, 2003 (19.08.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08674

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 595005 A1 (Vesta Medicines (Pty) Ltd.), 04 May, 1994 (04.05.94), Full text & JP 6-192105 A	1-14, 23
A	WO 01/003696 A1 (Scarista Ltd.), 18 January, 2001 (18.01.01), Full text & JP 2003-504333 A & EP 1200085 A1	1-14, 23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08674

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15-22
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 15 to 22 involve methods for treatment of the human body by surgery or therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K31/4415, 31/22, 31/366, 31/40, 31/675, 45/00,
A61P3/06, 7/02, 9/00, 9/10, 9/10 101, 25/16, 25/28, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K31/4415, 31/22, 31/366, 31/40, 31/675, 45/00,
A61P3/06, 7/02, 9/00, 9/10, 9/10 101, 25/16, 25/28, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992
日本国公開実用新案公報 1971-1992
日本国登録実用新案公報 1994-1996
日本国実用新案登録公報 1996-2003

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN),
EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/43659 A2 (Smithkline Beecham Corporation) 2002.06.06 全文 & AU 2002036511 A	1-14, 23

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04.08.03

国際調査報告の発送日

19.08.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岩下 直人

4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 97/38694 A1 (Merck & Co., Inc.) 1997. 10. 23 全文 & JP 2000-508659 A & EP 904082 A1	1-14, 23
X	WO 99/20110 A1 (Merck & Co., Inc.) 1999. 04. 29 全文 & JP 2001-520174 A & EP 1024696 A1	1-14, 23
A	EP 595005 A1 (Vesta Medicines (Pty) Ltd.) 1994. 05. 04 全文 & JP 6-192105 A	1-14, 23
A	WO 01/003696 A1 (Scarista Limited) 2001. 01. 18 全文 & JP 2003-504333 A & EP 1200085 A1	1-14, 23

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 15-22 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲15-22は手術または治療による人体の処置方法を包含するものである
ので、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査
することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしてい
ない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に
従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求
の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追
加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納
付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載
されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。